

DOI: <https://doi.org/10.17816/aog629469>



Возможности фертильности при диагнозе «рак яичников»

Ю.Э. Доброхотова, Т.А. Матевосян, И.Ю. Ильина, М.Р. Нариманова

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Злокачественные опухоли репродуктивной системы являются наиболее частыми в структуре онкологической заболеваемости женщин, их суммарная доля превышает 30%. Большинство используемых в практике онкологов противоопухолевых лекарственных средств действует путём индуцирования повреждения ДНК в сильно пролиферирующих раковых клетках, что приводит к гибели ооцитов. Токсичность для яичников является основным побочным эффектом терапии рака у молодых женщин. Доказано, что как химио-, так и радиотерапия токсичны для яичников и повышают риск преждевременной недостаточности яичников, ранней менопаузы, эндокринных нарушений и бесплодия. У пациенток, перенёсших противоопухолевое лечение, даже при наличии регулярных менструаций, будет выраженная атрезия фолликулов.

В настоящее время наиболее эффективными методами реализации репродуктивной функции для онкологических больных являются криоконсервация яйцеклеток и эмбрионов после гиперстимуляции яичников. К другим методам сохранения фертильности относятся криоконсервация тканей яичников, созревание фолликулов или яйцеклеток *in vitro*, транспозиция яичников, подавление функции яичников и адъювантная терапия.

Несмотря на многообещающие перспективы сохранения фертильности, ятрогенное бесплодие — один из самых нежелательных побочных эффектов противоопухолевой терапии, с которым может столкнуться молодая женщина. Своевременное направление пациента к гинекологу, до начала химиотерапии и лучевой терапии, является важным ключевым фактором успеха стратегий сохранения женской фертильности. Женщина должна быть осведомлена о современных возможностях вспомогательных репродуктивных технологий, о возможных рисках и неудачах, с учётом её возраста, стадии заболевания и метода лечения. На данном этапе необходимо разработать чёткие и эффективные алгоритмы действий для врачей-онкологов, акушеров-гинекологов, репродуктологов и эмбриологов.

Ключевые слова: обзор литературы; онкофертильность; рак яичников; рак молочной железы; ятрогенное бесплодие; преждевременная недостаточность яичников; криоконсервация тканей яичников; криоконсервация яйцеклеток и эмбрионов.

Как цитировать:

Доброхотова Ю.Э., Матевосян Т.А., Ильина И.Ю., Нариманова М.Р. Возможности фертильности при диагнозе «рак яичников» // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2024. Т. 11, № 4. С. 385–394. DOI: <https://doi.org/10.17816/aog629469>

DOI: <https://doi.org/10.17816/aog629469>

Fertility potential in patients with ovarian cancer

Yulia E. Dobrokhotova, Tatevik A. Matevosyan, Irina Iu. Il'ina, Metanat R. Narimanova

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Malignant neoplasms of the reproductive system are the most common form of oncological morbidity in women, accounting for over 30% of all cancer cases. Most antineoplastic agents act by inducing DNA damage in highly proliferating cancer cells, resulting in oocyte death. Ovarian toxicity is the most common side effect of cancer treatment in young women. Both chemotherapy and radiotherapy have been shown to be toxic to the ovaries, increasing the risk of premature ovarian failure, early menopause, endocrine disorders, and infertility. Patients who have undergone cancer treatment have severe follicular atresia, even if they have a regular menstrual cycle.

Currently, the most effective methods of preserving fertility in cancer patients include cryopreservation of oocytes and embryos after ovarian hyperstimulation. Other fertility preservation methods include ovarian tissue cryopreservation, follicle or embryo maturation *in vitro*, ovarian transposition, ovarian suppression, and adjuvant therapy.

Despite promising fertility prospects, iatrogenic infertility is one of the most undesirable adverse effects of cancer therapy for young women. Timely referral to a gynecologist prior to chemotherapy or radiation therapy is key to successful fertility preservation. Women should be aware of the available opportunities of assisted reproductive technologies, along with potential risks and failures with regard to their age, stage of disease, and treatment method. At this stage, it is necessary to develop well-defined and effective algorithms for oncologists, obstetrician-gynecologists, fertility specialists, and embryologists.

Keywords: literature review; oncofertility; ovarian cancer; breast cancer; iatrogenic infertility; premature ovarian failure; ovarian tissue cryopreservation; oocytes and embryo cryopreservation.

To cite this article:

Dobrokhotova YuE, Matevosyan TA, Il'ina Iu, Narimanova MR. Fertility potential in patients with ovarian cancer. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2024;11(4):385–394. DOI: <https://doi.org/10.17816/aog629469>

Received: 26.03.2024

Accepted: 17.06.2024

Published online: 12.12.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/aog629469>

卵巢癌诊断下的生育可能性

Yulia E. Dobrokhotova, Tatevik A. Matevosyan, Irina Iu. Il'ina, Metanat R. Narimanova

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

摘要

女性肿瘤发病率结构中，生殖系统恶性肿瘤的占比超过30%，是最常见的类型之一。目前临床广泛使用的抗肿瘤药物通过诱导高增殖性癌细胞的DNA损伤发挥疗效，但同时也导致卵母细胞的死亡。卵巢毒性是年轻女性癌症治疗中的主要副作用之一。研究表明，无论是化疗还是放疗，都对卵巢组织造成显著毒性，极大地增加了卵巢功能早衰、早绝经、内分泌紊乱和不孕的风险。即便患者在治疗后仍保持规律月经，其卵泡数量的减少依然显著。

目前，最有效的生育功能保存方法是通过卵巢超刺激后进行卵子和胚胎的冷冻保存。其他潜在的生育保存方法包括卵巢组织冷冻保存、体外卵泡或卵母细胞成熟、卵巢移位术、卵巢功能抑制及辅助治疗等。

尽管生育保存方法前景广阔，但医源性不孕仍是年轻女性接受抗肿瘤治疗后最不愿面对的副作用之一。在化疗和放疗开始前及时将患者转诊至妇科医生，是确保女性生育功能保存策略成功的关键因素。女性患者应充分了解现代辅助生殖技术的潜力、可能的风险及失败概率，并综合考虑自身的年龄、疾病分期及治疗计划做出明智的决策。在当前阶段，需为肿瘤科医生、产科医生、妇科医生、生殖专家和胚胎学家制定明确且高效的临床操作规范。

关键词：文献综述；肿瘤生育力；卵巢癌；乳腺癌；医源性不孕；卵巢功能早衰；卵巢组织冷冻保存；卵子和胚胎冷冻保存。

引用本文：

Dobrokhotova YuE, Matevosyan TA, Il'ina Iu, Narimanova MR. 卵巢癌诊断下的生育可能性. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2024;11(4):385–394. DOI: <https://doi.org/10.17816/aog629469>

收到: 26.03.2024

接受: 17.06.2024

发布日期: 12.12.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Наиболее часто встречающимися онкологическими нозологиями у пациенток женского пола являются онкогематологические заболевания, такие как ходжкинские и неходжкинские лимфомы, а также онкозаболевания женской репродуктивной системы — рак молочной железы и онкологические заболевания органов малого таза. Прирост данного показателя на сегодняшний день по сравнению с 2020 г. составил 4,4%. На конец 2021 г. число пациентов, состоящих под диспансерным наблюдением, составило 3 940 529 (2020 г. — 3 973 295; 2019 г. — 3 928 338); 2 262 078 пациентов или 57,4% (2020 г. — 56,6%) всех больных со злокачественными новообразованиями, находившихся под наблюдением в онкологических учреждениях, состояли на учёте 5 лет и более [1].

По данным мировых и российских онкологических сообществ, выживаемость онкологических пациентов значительно выросла в последние 20 лет из-за совершенствования методов лечения, диагностики, профилактики, а также онконастороженности не только врачей, но и самих пациентов [1].

Сегодня, благодаря вышеперечисленным возможностям современной медицины, пациенты имеют большие возможности на переход в стадию ремиссии после перенесённого онкологического лечения и реабилитации, однако многие могут столкнуться с возможностью бесплодия в результате самого заболевания или проведённого лечения [2]. В 2006 г. в Мичигане Тереза К. Вудрафф провозгласила новое междисциплинарное направление — консорциум по онкофертильности. Команда онкологов, репродуктологов, биологов и врачей других специальностей приняла решение о возможности сохранения репродуктивного материала у онкологических больных [3]. Несмотря на стремительный прогресс в изучении проблем репродуктивной медицины, тема онкофертильности сегодня остаётся актуальной и не до конца изученной [4].

Мало изучены последствия влияния терапии на фертильность и репродуктивную функцию пациентов, перенёвших лечение. Токсическое действие химио- и радиотерапии на яичниковую ткань — основной побочный эффект у онкобольных молодого возраста. Противоопухолевые методы лечения (химиотерапия и лучевая терапия) имеют гонадотоксические побочные эффекты и считаются наиболее распространёнными причинами патологической и ятрогенной потери фертильности у женщин [5, 6]. Оба метода лечения приводят к преждевременной недостаточности яичников, ранней менопаузе, овариальным эндокринным нарушениям и бесплодию [7, 8]. Именно поэтому вопрос предотвращения гонадотоксичности до сих пор остаётся открытым и привлекает всё большее внимание со стороны клиницистов.

Перед врачом всегда на первый план выходит спасение жизни пациента, лишь после достижения стойкой ремиссии могут обсуждаться варианты сохранения

фертильности и реализации репродуктивной функции данной когорты пациентов.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Злокачественные опухоли репродуктивной системы (рак молочной железы и гинекологические опухоли — рак тела, шейки матки и яичников) являются наиболее частыми в структуре онкологической заболеваемости женщин, их суммарная доля превышает 40% [4]. Рак яичников (РЯ) составляет 1/5 часть злокачественных опухолей у женщин. По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется более 165 тыс. новых случаев РЯ, более 100 тыс. женщин имеют летальный исход при выявлении злокачественных опухолей яичников [1, 9].

Пятилетняя выживаемость на первой стадии заболевания составляет 90%. При распространённых, III–IV, стадиях она падает. Так, при III стадии заболевания пятилетняя выживаемость составляет 15%, а при IV — всего 5% [10].

Трудность диагностики РЯ на ранних этапах не вызывает сомнений из-за скудной симптоматики и отсутствия специфических признаков заболевания. Кроме того, малая онконастороженность врачей общей практики и врачей-гинекологов амбулаторного звена приводит к тому, что РЯ выявляется на поздних стадиях.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ

РЯ — самое агрессивное онкозаболевание женской репродуктивной системы. Крупный международный консорциум сообщил, что одной из ведущих гипотез развития серозных, эндометриоидных и светлоклеточных опухолей яичников являлась овуляторная теория развития [11], согласно которой ежемесячное нарушение целостности зародышевого эпителия в течение длительного времени в результате овуляции может приводить к развитию РЯ. Эти наблюдения вместе с многочисленными фактическими данными о репродуктивных факторах, которые приводят к сокращению числа овуляторных лет, такими как паритет и использование оральных контрацептивов, ассоциируются со снижением риска развития РЯ [12], что подтверждает овуляторную теорию как причинный механизм, лежащий в основе канцерогенеза яичников.

Доказана генетическая предрасположенность у пациенток, в семейном анамнезе которых регистрируется наличие рака молочной железы, РЯ (мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*) [13]. Для носителей мутации *BRCA1* средний кумулятивный риск к 70 годам оценивается в 59,0%, для носителей *BRCA2* — в 16,5% [14]. Мутации гена *KRAS* также связаны с хорошо дифференцированными муцинозными карциномами яичников, 11% случаев эпителиального РЯ имели мутации *KRAS* [15].

Эпидемиологические исследования выявили ряд гормональных факторов риска развития РЯ. К ним относятся раннее наступление менархе [16], позднее наступление менопаузы, нулевой паритет, отсутствие приёма комбинированных оральных контрацептивов в анамнезе [16, 17] и приём заместительной гормональной терапии, синдром поликистозных яичников [18].

Гиперэстрогения является значительным фактором риска формирования РЯ. Рецепторы эстрогена α и β экспрессируются в нормальных клетках яичников. При высоких концентрациях эстрогены участвуют в ранних стадиях злокачественной трансформации [19]. Гиперандрогения и ожирение также выступают факторами риска развития РЯ [20, 21].

ДИНАМИКА ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА

В яичнике женщины репродуктивного возраста фолликулы в норме находятся на разных стадиях зрелости. На 12-й неделе внутриутробного развития плода женского пола начинается фолликулогенез. К моменту рождения количество антральных фолликулов у девочки равно примерно 2 млн, а к пубертату — 450–500 тыс. Биохимические пути, которые регулируют активацию примордиальных фолликулов, включают факторы роста, действующие через сигнальные пути, включая путь PI3K/AKT/mTOR, активность которого в ооцитах является критическим фактором, определяющим размер оставшегося пула примордиальных фолликулов [22].

Большинство фолликулов становятся атретичными на каком-то этапе фазы их роста, а высокая скорость пролиферации гранулёзных клеток в растущих фолликулах делает их чувствительной мишенью для многих химиотерапевтических препаратов. Важно иметь в виду, что химиотерапевтические препараты оказывают повреждающее воздействие не только на нормальное развитие фолликулов, а также на строму яичника и сосудистую систему, что, в свою очередь, может негативно сказаться на здоровье женщины [23].

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ТЕРАПИЯ И ГОНАДОТОКСИЧНОСТЬ

Большинство используемых в практике онкологов противоопухолевых лекарственных средств действуют путём индуцирования повреждения ДНК в сильно пролиферирующих раковых клетках, что приводит к гибели ооцитов [24]. Первые научные работы о влиянии химиотерапевтических препаратов на репродуктивную функцию женщин начали публиковаться в 1970-х гг. с сообщениями об аменорее, подавлении функции яичников и разрушении фолликулов [25, 26]. Факультет педиатрии совместно с факультетом патоморфологии Стэнфордского медицинского университета опубликовал первые научные работы о влиянии химиотерапевтических препаратов

на репродуктивную функцию женщин в начале 1970-х гг. на примере молодой девушки, которая в течение длительного периода получала циклофосфамид. При гистологическом исследовании ткани яичника был выявлен необратимый побочный эффект — деструкция яичников. Патоморфологи обнаружили, что в яичниках полностью отсутствуют яйцеклетки (фолликулы), хотя было известно, что кариотип обследуемой был XX. Токсичность для яичников является основным побочным эффектом терапии рака у молодых женщин. Было доказано, что как химио-, так и радиотерапия токсичны для яичников и повышают риск преждевременной недостаточности яичников у женщин, ранней менопаузы, эндокринных нарушений и бесплодия [7]. У пациенток, перенёсших противоопухолевое лечение, даже при наличии регулярных менструаций, будет выраженная атрезия фолликулов. Это объясняется влиянием алкилирующих препаратов на функцию ДНК в фазе активной репликации [7, 27].

Для лабораторных методов исследования характерны повышение уровня ФСГ, снижение уровней ингибина В, эстрадиола, АМГ, свидетельствующие об атрезии фолликулов и развитии преждевременной недостаточности яичников. По данным ультразвукового исследования малого таза обнаруживается уменьшение объёма яичников, а также числа и размеров фолликулов [28].

ВЛИЯНИЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ, МЕТОД ТРАНСПОЗИЦИИ ЯИЧНИКОВ ПЕРЕД ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ

Транспозиция яичников (оофоропексия) — это хирургический способ выведения яичников из поля облучения путём ограничения одного или обоих яичников и фаллопиевых труб от матки. Придатки подшивают нерассасывающейся нитью к задней стенке абдоминальной брюшины, вдали от места, на которое будет направлено излучение. Однако этот метод не всегда успешен и сопряжён с риском миграции яичников обратно в поле облучения [29, 30].

ВАРИАНТЫ СОХРАНЕНИЯ ЯЙЦЕКЛЕТОК В РАМКАХ ОНКОФЕРТИЛЬНОСТИ

В настоящее время наиболее эффективными методами реализации репродуктивной функции у онкологических больных являются криоконсервация яйцеклеток и эмбрионов после гиперстимуляции яичников.

К другим методам сохранения фертильности относятся криоконсервация тканей яичников, созревание фолликулов или яйцеклеток *in vitro*, транспозиция яичников, подавление функции яичников и адъювантная терапия [23].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КРИОКОНСЕРВАЦИИ ЯЙЦЕКЛЕТОК И ЭМБРИОНОВ

Криоконсервация яйцеклеток или эмбрионов является важным компонентом вспомогательных репродуктивных технологий, применяемых у женщин с любым онкологическим диагнозом. В зависимости от стадии течения заболевания и планируемого лечения некоторые женщины могут сначала пройти программу стимуляции яичников с последующим забором яйцеклетки из преовуляторных фолликулов и её дальнейшей криоконсервацией. Стандартная гормональная стимуляция для получения яйцеклеток и криоконсервации обычно требует 12–14 дней [31].

Как решить, какой же метод предпочтительнее? Криоконсервация яйцеклеток — наиболее подходящий метод для женщин, у которых нет партнёра-мужчины, так как в данном случае не будет необходимости в заборе мужского биологического материала. Когда пациентка захочет использовать свои криоконсервированные яйцеклетки, их размораживают и оплодотворяют, а полученные эмбрионы имплантируют в матку. Однако частота наступления беременности в данном случае составляет лишь 4–12%.

Женщинам, имеющим партнёра, следует предложить возможность криоконсервации как эмбриона, так и яйцеклетки. Сначала производится контролируемая стимуляция овуляции, далее путём пункции производится забор яйцеклеток. При необходимости (мужской фактор бесплодия) выполняется интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов. Эмбрионы криоконсервируются на стадии 8 клеток, морулы или бластоцисты путём витрификации [31]. Витрификация — сверхбыстрое замораживание яйцеклеток, эмбрионов и овариальной (яичниковой) ткани. Витрификация — более простая и экономически выгодная процедура по сравнению с медленным замораживанием. По мнению Американского общества репродуктивной медицины и Общества вспомогательных репродуктивных технологий, выживаемость яйцеклеток после витрификации и размораживания составляет 90–97%, частота оплодотворения — 71–79%, частота имплантации — 17–41%, клиническая частота наступления беременности на размороженную яйцеклетку — 4,5–12% [32]. Эти высокие показатели объясняют, почему витрификация является преимущественным методом криоконсервации для сохранения фертильности у женщин, в том числе у молодых онкологических больных, заинтересованных в реализации репродуктивной функции. Побочными эффектами криоконсервации эмбрионов, которые могут отсрочить начало лечения основного заболевания, могут быть синдром гиперстимуляции яичников после контролируемой индукции овуляции, массивное кровотечение или внутрибрюшинная инфекция после забора яйцеклеток. До сих пор остается спорным вопрос о том, безопасна ли контролируемая индукция овуляции,

повышающая уровень эстрадиола в сыворотке крови, для пациентов с эстроген-чувствительным раком, включая рак молочной железы. Для этих пациентов применяется протокол контролируемой индукции овуляции в сочетании с ингибиторами ароматазы, такими как летрозол, с целью предотвращения повышения уровня эстрадиола в сыворотке крови [33]. Количество зрелых яйцеклеток и эмбрионов, полученных с помощью контролируемой индукции овуляции с добавлением летрозола, сопоставимо с таковыми при использовании протокола без летрозола. Не выявлено увеличения риска рецидива рака молочной железы в течение пяти лет после постановки диагноза и внедрения протокола [33].

КРИОКОНСЕРВАЦИЯ ТКАНИ ЯИЧНИКА

Криоконсервация тканей яичника пока остаётся экспериментальной, но быстро развивающейся методикой. Она имеет ряд существенных преимуществ над методиками криоконсервации яйцеклеток и эмбрионов. Забор ткани яичника производят лапароскопически, полученный материал сепарируют на кортикальные полоски, которые содержат много первичных фолликулов. Затем ткань подвергают криоконсервации по ранее описанной методике. Преимущества данного метода: забор ткани яичника может быть осуществлён у пациентки любого возраста, в то время как зрелые яйцеклетки, необходимые для криоконсервации эмбриона или яйцеклетки, могут быть получены только от взрослых или девочек постпубертатного возраста [34]. Более того, криоконсервация ткани яичника может быть проведена в течение нескольких дней, поскольку она не зависит от стимуляции овуляции. Также криоконсервация ткани яичника может сочетаться с криоконсервацией эмбриона или яйцеклетки. Эта комбинированная процедура может увеличить потенциал сохранения фертильности. Когда планируется использование криоконсервированных фрагментов ткани яичника, их размораживают и пересаживают либо в полость малого таза, либо на мозговое вещество яичника, либо внутрь перитонеального окна. Число беременностей после аутоотрансплантации криоконсервированной ткани яичников быстро растёт [35]. В 2017 г. сообщалось о том, что во всём мире почти 100 детей были зачаты после трансплантации криоконсервированной ткани яичника [36]. Наибольшее внимание при трансплантации криоконсервированной ткани яичников по онкологическим причинам вызывает риск возникновения повторного заражения ткани злокачественными клетками, что называется минимальной остаточной болезнью. Этот вопрос подняли учёные из лаборатории репродуктивной биологии госпиталя «Ригхоспиталитет» (Копенгаген). В 2012 г. был опубликован обзор литературы, в котором подробно описывались клинические исходы пересадки яичниковой ткани от онкобольных пациентов грызунам. Сравнивали результаты до и после химиотерапии, определяли безопасность

метода при различных онкологических нозологиях. Исследователи пришли к выводу, что трансплантация замороженной/размороженной овариальной ткани может сопровождаться реинтродукцией клеток злокачественного новообразования [36].

ПРОЦЕДУРА ДОЗРЕВАНИЯ ООЦИТОВ *IN VITRO* MATURATION И *IN VITRO* FOLLICLE GROWTH

Когда стимуляция яичников невозможна или противопоказана, криоконсервация ткани яичника или яйцеклетки, витрификация эмбриона после созревания *in vitro* maturation, выделенных из небольших антральных фолликулов, может выступать в виде альтернативного метода [37].

Прогресс в исследованиях *in vitro* maturation демонстрирует, что стратегии преждевременного созревания или двухфазной *in vitro* maturation приводят к улучшению результатов [38]. Незрелые ооцит-кумулюсные комплексы развиты недостаточно (например, из небольших антральных фолликулов), «дозревают» в присутствии ингибитора мейоза в течение 2–48 ч. Метод *in vitro* follicle growth включает в себя сбор ткани яичника женщины или отдельных незрелых фолликулов для культивирования *in vitro* и их созревание [38, 39]. Как только яйцеклетки достигают зрелости *in vitro*, их можно оплодотворить традиционными методами, включая интрацитоплазматическую инъекцию сперматозоида с последующей инсеминацией в полость матки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на многообещающие перспективы сохранения фертильности, ятрогенное бесплодие — один из самых нежелательных побочных эффектов противоопухолевой терапии, с которым может столкнуться молодая женщина. На практике лечение онкологических заболеваний по всему миру сталкивается с рядом медицинских, экономических, социальных и правовых барьеров, особенно в недостаточно развитых странах. Чтобы их решить, врачу-онкологу необходимо вести данных пациенток совместно с врачом-репродуктологом. В первую очередь важно понимать, какая задача стоит перед врачами в каждом конкретном случае — спасение жизни

или сохранение репродуктивной функции. Своевременное направление пациента к гинекологу, до начала химиотерапии и лучевой терапии, является важным ключевым фактором успеха стратегий сохранения женской фертильности. Женщина должна быть осведомлена о современных возможностях вспомогательных репродуктивных технологий, о возможных рисках и неудачах, с учётом её возраста, стадии заболевания и метода лечения. Врачу необходимо взять информированное добровольное согласие с указанием всех возможных исходов. На данном этапе необходимо разработать чёткие и эффективные алгоритмы действий для врачей-онкологов, акушеров-гинекологов, репродуктологов и эмбриологов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Ю.Э. Доброхотова — утверждение окончательного варианта статьи; И.Ю. Ильина — разработка концепции, утверждение окончательного варианта; М.Р. Нариманова — разработка концепции, редактирование текста; Т.А. Матевосян — подготовка и редактирование текста. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFO

Authors' contributions. Yu.E. Dobrokhotova approved the final version of the manuscript; I.Yu. Il'ina developed the concept and approved the final version of the manuscript; M.R. Narimanova developed the concept and edited the text; T.A. Matevosyan prepared and edited the text. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work).

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022.
2. Viale P.H. The American cancer society's facts & figures // J Adv Pract Oncol. 2020. Vol. 11, N 2. P. 135–136. doi: 10.6004/jadpro.2020.11.2.1
3. The Oncofertility Consortium. Режим доступа: <https://oncofertility.msu.edu/about/dr-teresa-k-woodruff-phd> Дата обращения: 25.03.2024.

4. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview // *Int J Cancer*. Published online April 5, 2021. doi: 10.1002/ijc.33588
5. Salama M., Woodruff T.K. Anticancer treatments and female fertility: clinical concerns and role of oncologists in oncofertility practice // *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2017. Vol. 17, N 8. P. 687–692. doi: 10.1080/14737140.2017.1335199
6. Goldman K.N., Chenette D., Arju R., et al. mTORC1/2 inhibition preserves ovarian function and fertility during genotoxic chemotherapy // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017. Vol. 114, N 12. P. 3186–3191. doi: 10.1073/pnas.1617233114
7. Spears N., Lopes F., Stefansdottir A., et al. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection // *Hum Reprod Update*. 2019. Vol. 25, N 6. P. 673–693. doi: 10.1093/humupd/dmz027
8. Вартанян Э.В., Доброхотова Ю.Э., Девятова Е.А., Цатурова К.А. Сохранение женской фертильности при онкологических заболеваниях // *Проблемы репродукции*. 2020. Т. 26, № 4. С. 68–76. EDN: ZBSOJH doi: 10.17116/repro20202604168
9. Wild C.P., Weiderpass E., Stewart B.W., editors. *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention World Cancer Reports*. 2020.
10. Ali A.T., Al-Ani O., Al-Ani F. Epidemiology and risk factors for ovarian cancer // *Prz Men opauzalny*. 2023;22(2):93–104. doi: 10.5114/pm.2023.128661
11. Trabert B., Tworoger S.S., O'Brien K.M., et al. The risk of ovarian cancer increases with an increase in the lifetime number of ovulatory cycles: an analysis from the ovarian cancer cohort consortium (OC3) // *Cancer Res*. 2020. Vol. 80, N 5. P. 1210–1218. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-2850
12. Wentzensen N., Poole E.M., Trabert B., et al. Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: an analysis from the ovarian cancer cohort consortium // *J Clin Oncol*. 2016. Vol. 34, N 24. P. 2888–2898. doi: 10.1200/JCO.2016.66.8178
13. Narod S., Ford D., Devilee P., et al. Genetic heterogeneity of breast-ovarian cancer revisited. Breast Cancer Linkage Consortium // *Am J Hum Genet*. 1995. Vol. 57, N 4. P. 957–958.
14. Mavaddat N., Peock S., Frost D., et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE // *Journal of the National Cancer Institute*. 2013. Vol. 105, N 11. P. 812–822. doi: 10.1093/jnci/djt095
15. Nodin B., Zendeirokh N., Sundstrom M., Jirstrom K. Clinicopathological correlates and prognostic significance of KRAS mutation status in a pooled prospective cohort of epithelial ovarian cancer // *Diagnostic pathology*. 2013. Vol. 8. P. 106. doi: 10.1186/1746-1596-8-106
16. Li K., Husing A., Fortner R.T., et al. An epidemiologic risk prediction model for ovarian cancer in Europe: the EPIC study // *British journal of cancer*. 2015. Vol. 112, N 7. P. 1257–1265. doi: 10.1038/bjc.2015.22
17. Riman T., Persson I., Nilsson S. Hormonal aspects of epithelial ovarian cancer: review of epidemiological evidence // *Clinical Endocrinology*. 1998. Vol. 49, N 6. P. 695–707. doi: 10.1046/j.1365-2265.1998.00577.x
18. Zou J., Li Y., Liao N., et al. Identification of key genes associated with polycystic ovary syndrome (PCOS) and ovarian cancer using an integrated bioinformatics analysis // *J Ovarian Res*. 2022. Vol. 15, N 1. P. 30. doi: 10.1186/s13048-022-00962-w
19. Lukanova A., Kaaks R. Endogenous hormones and ovarian cancer: epidemiology and current hypotheses // *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. 2005. Vol. 14, N 1. P. 98–107.
20. Li A.J., Elmore R.G., Pavelka J.C., Karlan B.Y. Hyperandrogenism, mediated by obesity and receptor polymorphisms, promotes aggressive epithelial ovarian cancer biology // *Gynecologic Oncology*. 2007. Vol. 107, N 3. P. 420–423. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.07.059
21. Permeth-Wey J., Sellers T.A. Epidemiology of ovarian cancer // *Methods Mol Biol*. 2009. Vol. 472. P. 413–437. doi: 10.1007/978-1-60327-492-0_20
22. Carnero A., Blanco-Aparicio C., Renner O., et al. The PTEN/PI3K/AKT signalling pathway in cancer, therapeutic implications // *Curr Cancer Drug Targets*. 2008. Vol. 8, N 3. P. 187–198. doi: 10.2174/156800908784293659
23. McClam M., Xiao S. Preserving oocytes in oncofertility // *Biology of Reproduction*. 2022. Vol. 106, N 2. P. 328–337. doi: 10.1093/biolre/iuac008
24. Alhmod J.F., Woolley J.F., Moustafa A.A., Malki M.I. DNA damage/repair management in cancers // *Cancers (Basel)*. 2020. Vol. 12, N 4. P. 1050. doi: 10.3390/cancers12041050
25. Fries J.F., Sharp G.C., McDevitt H.O., Holman H.R. Cyclophosphamide therapy in systemic lupus erythematosus and polymyositis // *Arthritis Rheum*. 1973. Vol. 16, N 2. P. 154–162. doi: 10.1002/art.1780160204
26. Koyama H., Wada T., Nishizawa Y., et al. Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer // *Cancer*. 1977. Vol. 39, N 4. P. 1403–1409. doi: 10.1002/1097-0142(197704)39:4<1403::aidccr2820390408>3.0.co;2-8
27. Kalich-Philosoph L., Roness H., Carmely A., et al. Cyclophosphamide triggers follicle activation and “burnout”; AS101 prevents follicle loss and preserves fertility // *Sci Transl Med*. 2013. Vol. 5, N 185. P. 185ra62. doi: 10.1126/scitranslmed.3005402
28. Волочаева М.В., Шмаков Р.Г., Демина Е.А. Влияние противоопухолевого лечения на репродуктивную систему женщин: методы защиты и сохранения функции яичников // *Клиническая онкогематология*. 2014. Т. 7, № 2. С. 114–118. EDN: SZHALD
29. Oktay K., Harvey B.E., Partridge A.H., et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update // *J Clin Oncol*. 2018. Vol. 36, N 19. P. 1994–2001. doi: 10.1200/JCO.2018.78.1914
30. Marci R., Mallozzi M., Di Benedetto L., et al. Radiations and female fertility // *Reprod Biol Endocrinol*. 2018. Vol. 16, N 1. P. 112. doi: 10.1186/s12958-018-0432-0
31. Gracia C., Woodruff T.K. *Oncofertility medical practice: Clinical issues and implementation*. New York: Springer; 2012. doi: 10.1007/978-1-4419-9425-7
32. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline // *Fertil Steril*. 2013. Vol. 99, N 1. P. 37–43. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.028
33. Kim J., Turan V., Oktay K. Long-term safety of letrozole and gonadotropin stimulation for fertility preservation in women with breast cancer // *J Clin Endocrinol Metab*. 2016. Vol. 101, N 4. P. 1364–1371. doi: 10.1210/jc.2015-3878

34. Bahroudi Z., Zarnaghi M.R., Izadpanah M., et al. Review of ovarian tissue cryopreservation techniques for fertility preservation // *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2022. Vol. 51, N 2. P. 102290. doi: 10.1016/j.jogoh.2021.102290
35. Anderson R.A., Hamish B.W., Telfer E.E. Ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation: clinical and research perspectives // *Hum Reprod Open*. 2017. Vol. 2017, N 1. P. hox001. doi: 10.1093/hropen/hox001
36. Donnez J., Dolmans M.M. Fertility preservation in women // *N Engl J Med*. 2017. Vol. 377, N 17. P. 1657–1665. doi: 10.1056/NEJMra1614676
37. Rosendahl M., Greve T., Andersen C.Y. The safety of transplanting cryopreserved ovarian tissue in cancer patients: a review of the literature // *J Assist Reprod Genet*. 2013. Vol. 30, N 1. P. 11–24. doi: 10.1007/s10815-012-9912-x
38. Лапина И.А., Доброхотова Ю.Э., Сорокин Ю.А., и др. Сохранение репродуктивного материала при помощи метода *in vitro* maturation у пациенток с онкологическими заболеваниями // *Гинекология*. 2022. Т. 24, № 1. С. 41–46. EDN: ANHBWK doi: 10.26442/20795696.2022.1.201350
39. Telfer E.E., Andersen C.Y. *In vitro* growth and maturation of primordial follicles and immature oocytes // *Fertil Steril*. 2021. Vol. 115, N 5. P. 1116–1125. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.03.004

REFERENCES

1. Kaprin AD, Starinskij VV, Shahzadova AO, editors. *The state of oncological care for the population of Russia in 2021*. Moscow: P.A. Herzen Institute of Oncology — branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2022. (In Russ.)
2. Viale PH. The American cancer society’s facts & figures. *J Adv Pract Oncol*. 2020;11(2):135–136. doi: 10.6004/jadpro.2020.11.2.1
3. The Oncofertility Consortium [cited 2024 March 25]. Available from: <https://oncofertility.msu.edu/about/dr-teresa-k-woodruff-phd>
4. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. Published online April 5, 2021. doi: 10.1002/ijc.33588
5. Salama M, Woodruff TK. Anticancer treatments and female fertility: clinical concerns and role of oncologists in oncofertility practice. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2017;17(8):687–692. doi: 10.1080/14737140.2017.1335199
6. Goldman KN, Chenette D, Arju R, et al. mTORC1/2 inhibition preserves ovarian function and fertility during genotoxic chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(12):3186–3191. doi: 10.1073/pnas.1617233114
7. Spears N, Lopes F, Stefansdottir A, et al. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. *Hum Reprod Update*. 2019;25(6):673–693. doi: 10.1093/humupd/dmz027
8. Vartanyan EV, Dobrohotova YuE, Devyatova EA, Tsaturova KA. Females’ fertility preservation in malignancies. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(4):68–76. EDN: ZBSOJH doi: 10.17116/repro20202604168
9. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors. *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention* World Cancer Reports. 2020.
10. Ali AT, Al-Ani O, Al-Ani F. Epidemiology and risk factors for ovarian cancer. *Prz Men opauzalny*. 2023;22(2):93–104. doi: 10.5114/pm.2023.128661
11. Trabert B, Tworoger SS, O’Brien KM, et al. The risk of ovarian cancer increases with an increase in the lifetime number of ovulatory cycles: an analysis from the ovarian cancer cohort consortium (OC3). *Cancer Res*. 2020;80(5):1210–1218. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-2850
12. Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, et al. Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: an analysis from the ovarian cancer cohort consortium. *J Clin Oncol*. 2016;34(24):2888–2898. doi: 10.1200/JCO.2016.66.8178
13. Narod S, Ford D, Devilee P, et al. Genetic heterogeneity of breast-ovarian cancer revisited. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*. 1995;57(4):957–958.
14. Mavaddat N, Peock S, Frost D, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(11):812–822. doi: 10.1093/jnci/djt095
15. Nodin B, Zendehrokh N, Sundstrom M, Jirstrom K. Clinicopathological correlates and prognostic significance of KRAS mutation status in a pooled prospective cohort of epithelial ovarian cancer. *Diagnostic pathology*. 2013;8:106. doi: 10.1186/1746-1596-8-106
16. Li K, Husing A, Fortner RT, et al. An epidemiologic risk prediction model for ovarian cancer in Europe: the EPIC study. *British Journal of Cancer*. 2015;112(7):1257–1265. doi: 10.1038/bjc.2015.22
17. Riman T, Persson I, Nilsson S. Hormonal aspects of epithelial ovarian cancer: review of epidemiological evidence. *Clinical Endocrinology*. 1998;49(6):695–707. doi: 10.1046/j.1365-2265.1998.00577.x
18. Zou J, Li Y, Liao N, et al. Identification of key genes associated with polycystic ovary syndrome (PCOS) and ovarian cancer using an integrated bioinformatics analysis. *J Ovarian Res*. 2022;15(1):30. doi: 10.1186/s13048-022-00962-w
19. Lukanova A, Kaaks R. Endogenous hormones and ovarian cancer: epidemiology and current hypotheses. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. 2005;14(1):98–107.
20. Li AJ, Elmore RG, Pavelka JC, Karlan BY. Hyperandrogenism, mediated by obesity and receptor polymorphisms, promotes aggressive epithelial ovarian cancer biology. *Gynecologic Oncology*. 2007;107(3):420–423. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.07.059
21. Permuth-Wey J, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer. *Methods Mol Biol*. 2009;472:413–437. doi: 10.1007/978-1-60327-492-0_20
22. Carnero A, Blanco-Aparicio C, Renner O., et al. The PTEN/PI3K/AKT signalling pathway in cancer, therapeutic implications. *Curr Cancer Drug Targets*. 2008;8(3):187–198. doi: 10.2174/156800908784293659
23. McClam M, Xiao S. Preserving oocytes in oncofertility. *Biology of Reproduction*. 2022;106(2):328–337. doi: 10.1093/biolre/iaoc008

24. Alhmoud JF, Woolley JF, Moustafa AA, Malki MI. DNA damage/repair management in cancers. *Cancers (Basel)*. 2020;12(4):1050. doi: 10.3390/cancers12041050
25. Fries JF, Sharp GC, McDewitt HO, Holman HR. Cyclophosphamide therapy in systemic lupus erythematosus and polymyositis. *Arthritis Rheum*. 1973;16(2):154–162. doi: 10.1002/art.1780160204
26. Koyama H, Wada T, Nishizawa Y, et al. Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. *Cancer*. 1977;39(4):1403–1409. doi: 10.1002/1097-0142(197704)39:4<1403::aid-cncr2820390408>3.0.co;2-8
27. Kalich-Philosoph L, Roness H, Carmely A, et al. Cyclophosphamide triggers follicle activation and “burnout”; AS101 prevents follicle loss and preserves fertility. *Sci Transl Med*. 2013;5(185):185ra62. doi: 10.1126/scitranslmed.3005402
28. Volochayeva MV, Shmakov RG, Demina YeA. Influence of chemotherapy on reproductive system: methods of protection and preservation of ovarian function. *Clinical Oncohematology*. 2014;7(2):114–118. EDN: SZHALD
29. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2018;36(19):1994–2001. doi: 10.1200/JCO.2018.78.1914
30. Marci R, Mallozzi M, Di Benedetto L, et al. Radiations and female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):112. doi: 10.1186/s12958-018-0432-0
31. Gracia C, Woodruff TK. *Oncofertility medical practice: Clinical issues and implementation*. New York: Springer; 2012. doi: 10.1007/978-1-4419-9425-7
32. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril*. 2013;99(1):37–43. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.028
33. Kim J, Turan V, Oktay K. Long-term safety of letrozole and gonadotropin stimulation for fertility preservation in women with breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1364–1371. doi: 10.1210/jc.2015-3878
34. Bahroudi Z, Zarnaghi MR, Izadpanah M, et al. Review of ovarian tissue cryopreservation techniques for fertility preservation. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2022;51(2):102290. doi: 10.1016/j.jogoh.2021.102290
35. Anderson RA, Hamish BW, Telfer EE. Ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation: clinical and research perspectives. *Hum Reprod Open*. 2017;2017(1):hox001. doi: 10.1093/hropen/hox001. eCollection 2017
36. Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *N Engl J Med*. 2017;377(17):1657–1665. doi: 10.1056/NEJMr1614676
37. Rosendahl M, Greve T, Andersen CY. The safety of transplanting cryopreserved ovarian tissue in cancer patients: a review of the literature. *J Assist Reprod Genet*. 2013;30(1):11–24. doi: 10.1007/s10815-012-9912-x
38. Lapina IA, Dobrokhotova YuE, Sorokin YuA, et al. Preservation of reproductive material using the *in vitro* maturation method in patients with oncological diseases. *Gynecology*. 2022;24(1):41–46. EDN: ANHBWK doi: 10.26442/20795696.2022.1.201350
39. Telfer EE, Andersen CY. *In vitro* growth and maturation of primordial follicles and immature oocytes. *Fertil Steril*. 2021;115(5):1116–1125. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.03.004

ОБ АВТОРАХ

***Матевосян Татевик Арсеновна**, аспирант кафедры акушерства и гинекологии;
адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1;
ORCID: 0000-0002-4144-7533;
e-mail: tatev.1998@yandex.ru

Доброхотова Юлия Эдуардовна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии;
ORCID: 0000-0002-7830-2290;
e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru

Ильина Ирина Юрьевна, д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии;
ORCID: 0000-0001-8155-8775;
e-mail: iliyina@mail.ru

Нариманова Метанат Рафиг кызы, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии;
ORCID: 0000-0003-0677-2952;
e-mail: safarovametanat@ya.ru

AUTHORS' INFO

***Tatevik A. Matevosyan**, Postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology;
address: 1 Ostrovityanova Str., 117997 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-4144-7533;
e-mail: tatev.1998@yandex.ru

Yulia E. Dobrokhotova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology;
ORCID: 0000-0002-7830-2290;
e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru

Irina Yu. Il'ina, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology;
ORCID: 0000-0001-8155-8775;
e-mail: iliyina@mail.ru

Metanat R. Narimanova, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology;
ORCID: 0000-0003-0677-2952;
e-mail: safarovametanat@ya.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author